

Gripiviiruse epidemioloogia ja organismi immuunvastus

Mari Järvelaid¹, Sirje Timmusk² –

¹Terviseameti Põhja talitus, ²Tallinna Tehnikaülikooli geenitehnoloogia instituut

Võttesõnad: gripp, A(H1N1), pandeemia, epidemioloogia, immuunvastus

Maaailma Terviseorganisatsioon kuulutas 11. juunil 2009. a välja uudse genoomiga sigadelt pärit A-gripi (H1N1) viirusnakkuse pandeemia kuuenda faasi. Pandeemiad tekivad siis, kui hakkab levima uus gripiviiruse alatüüp, mille vastu inimestel puudub immuunsus. Gripp on piisknakkus ja grippi haigestumist mõjutavaks kolmeks olulisemaks teguriks on peremeesorganismi nakkusetekitajale immuunvastuse tsükliline kõikumine, viiruse keskkonnas püsimist ja levikut mõjutavad tegurid ning aastaegade seotud inimese käitumise muutused. Artikli eesmärk on kirjeldada gripiviirust nakkusetekitajana ja inimese organismi immuunvastust gripiviirusele.

2009. aasta 12. aprillil, kui põhjapoolkeral oli saabunud sesoonse gripihooaja lõpp, teatas Mehhiko Terviseministeerium hingamisteede nakkuse puhangust Mehhikos, mille tekitajaks oli uudse genoomiga sigadelt pärit A-gripi (H1N1) viirus (1). 11. juunil kuulutas Maaailma Terviseorganisatsioon A(H1N1) pandeemia kuuendasse faasi jõudnuks – nakkus oli levinud üle maailma (2).

NAKKUSETEKITAJA

Gripiviirused kuuluvad *Orthomyxoviridae* sugukonda (kr *orthos* 'veatu', *myxo* 'lima') ning neid on kolm perekonda: A, B ja C. Nende kõikide genoom on segmenteeritud ja koosneb negatiivse polaarsusega RNA molekulidest, mida A- ja B-gripi viirustel on kaheksa ja C-gripi viirusel seitse. Gripiviirustel on pleomorfne lipiide sisaldav väliskest, mille viirus saab peremehe rakust väljudes kaasa. Virion võib olla nii kerakujuline (80–120 nm) kui ka moodustada filamente (3).

PANDEEMIAD

Pandeemiad tekivad siis, kui hakkab levima uus viiruse alatüüp, mille vastu enamikul rahvastikust puudub immuunsus. Täiesti uute, pandeemiate tekkeni viivate alatüüpide teke on omane vaid A-gripi viirusele.

Gripi levikus ja pandeemiate tekkes on olulised kaks uue antigeense struktuuriga gripiviiruse tekkemehhanismi: triiv (ingl *drift*) ja väljavahetus (ingl *shift*) (4). Triiv leiab viiruse paljunemistsüklites aset pidevate punktmutatsioonidena. Triiv võib viia ka sellise viiruse tekkeni, mida inimese organismis leiduvad varasemate gripitüvede vastased antikehad ei suuda ära tunda. See on peamiseks põhjuseks, miks on uue hooajalise gripivastase vaktsiini tootmine vajalik igal aastal (5).

Antigeenne väljavahetus ehk reassortantse viiruse teke viib aga täiesti uue alatüübi tekkeni, sest ühekorraga vahetub palju pärilikku ainet. See võib aset leida teise peremehe (nt linnu-, seagripi-) viiruse genoomi tervete segmentide otsese

ülekande tulemusel. Arvatakse, et 1918. aasta hispaania gripp olevat linnugripiviiruse otsene ülekanne inimesele. Uute reassortantsete viiruste tekkeks on looduses tänu rändlindudele mõõtmatu reservuaar. Nii 1957. kui ka 1968. aastal pandeemiat põhjustanud A-gripiviiruse alatüüp on tekkinud inimese ja linnugripi viiruste päriliku materjali kombineerumisel (4–6).

UUS, 2009. AASTA PANDEEMILINE A(H1N1) GRIIP

Esimeseks uue, 2009. aasta pandeemilise levikuga gripiviirusesse A(H1N1) haigestunuks peetakse Mehhiko põhjaosas elavat 6kuust tüdrukut, kes haigestus 24. veebruaril 2009. aastal. Esimene viroloogiliselt kinnitatud juht Ameerika Ühendriikides registreeriti 15. aprillil, kui Californias oli 10aastaselt poisil test H1 antigeeni suhtes positiivne, kuid sesoonse H1 ja H3 antigeeni suhtes negatiivne. 11. juunil andis Maailma Terviseorganisatsiooni peadirektor dr Margaret Chan teada uue A(H1N1)v gripipandeemia 6. faasist, tunnistades, et nakkuse levikut ei ole võimalik takistada (7).

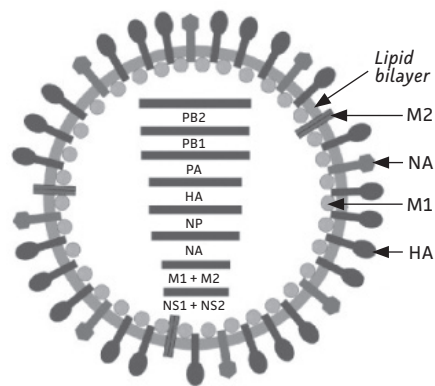
GRIPIVIIRUSE IDENTIFITSEERIMINE EHK SAMASTUS

A-gripiviiruse alatüüpide klassifikatsioon põhineb pinnaglükoproteiinide hemaglutiniini (HA) ja neuraminidaasi (NA) antigeensetel omadustel. HA molekuli abil viirus seondub ja siseneb rakku ning neuroamidaasi abil uue põlvkonna viirus lahkub rakust. Seejuures on A-gripiviirustel teada 16 erinevat hemaglutiniini (inimesi nakatavad H1 ja H3) ning 9 neuraminidaasil põhinevat alatüüpi (inimesi nakatavad N1 ja N2 alatüüp). B-griip põhjustab harva laiaulatuslikke epideemiaid ja C-tüüp vaid sporaadilist haigestumist (5).

A-gripiviiruse kaheksa RNA molekuli kodeerivad 11 valku: pinnavalke hemaglutiniin (HA) ja neuraminidaas (NA), tuumavalku NP, maatriksvalke M1 ja M2, mittestruktuurset valku NS1 ja struktuurset valku NS2 (uue nimega NEP) ja polümeraase PA, PB1,

PB1-F2, PB2 (vt jn 1). M1 moodustab viiruse lipiidse membraani alla seda tugevdava maatriksi ning M2 seda läbivaid ionkanaleid (olles seega ka pinnavalk). Viiruse RNA replikatsiooni ja transkriptsiooni eest vastutavad PB1 ja PA ning NP. NS1 inhibeerib interferooni ning PB1-F2 soodustab apoptoosi teket.

Mehhikos avastatud ja sealt levima hakanud uue gripi A(H1N1) näol on tegemist neljakordse reassortantviirusega, mis on tekkinud nii, et imetaja organismis samal ajal ühte rakku sattunud A-gripi erinevast alatüübist viirused on omavahel vahetanud RNA-segmente ja selle tulemusena on tekkinud uue antigeense struktuuriga viirus ehk reassortant. Nimelt on uue viiruse polümeraasid PB2 ja PA pärit Põhja-Ameerikas levinud linnugripiviirusest; PB1 inimese H2N3 viirusest; HA, NP ja NS Põhja-Ameerika seagripiviirusest ning NA ja M pärinevad euraasia seagripiviirusest. Seejuures on kolm geenisegmenti – HA, NP ja NS – pärit 1918. aasta viirustüvelt. Seega on uus gripiviirus tekkinud Põhja-Ameerika ja Euraasia seagripiviiruste kohtumise tulemusena sea organismis. Kuigi otseselt oli uue



Joonis 1. Gripiviiruse skeemiline esitus. Gripiviiruse geoom koosneb 8 erinevast RNA-segmentist, milles on kokku 11 kodeerivat valku: hemaglutiniin (HA), neuraminidaas (NA), tuumavalk (NP), maatriksvalgud (M1 ja M2), mittestruktuurset valgu (NS1 ja NS2), polümeraasid (PA, PB1, PB1-F2, PB2). Viirus siseneb rakku hemaglutiniini abil ja lahkub rakust neuraminidaasi abil. Viiruse RNA replikatsiooni ja transkriptsiooni eest vastutavad PB2, PB1 ja PA ning NP. Segmenteeritud geoomiga viiruste puhul on võimalik geoomi osade (tervete RNA molekulide) vahetus erinevate viiruste vahel. Allikas: Uppsala Ülikooli immunoloogia osakonna professor Lars Pilstömi õppematerjal.

pandeemilise gripitüve teke kahe seagripiviirustüve reassortant, siis need kaks viirustüve on tegelikult olnud vähemalt nelja iseseisva lindude ja imetajate liikidevahelise ülekande tulem – lindude, inimese ja sigade viiruste geenisegmentide reassortant (5).

Kliiniliselt on gripp hingamisteede äge viirusnakkushaigus, millele on iseloomulikud palavik, peavalu, lihasevalu, halb enesetunne, nohu, kurguvalu ja köha. Mao-seedetrakti haigusnähud (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus) ei ole gripile iseloomulikud, kuid võivad lastel kaasneda respiratoorses faasis – neid on kirjeldatud A(H1N1)- ja B-gripi koolipuhangute ajal kuni 25%-l haigestunutest. Köha on sageli tugev ja püsib pikka aega, teised haigusnähud aga taanduvad enamikul haigestunutest ilma ravita 2–7 päeva jooksul.

ESINEMISSAGEDUS

Pandeemiad esinevad suhteliselt harva, 3–4 korda sajandi jooksul, epideemiad, kohalikud puhangud ja sporaadiline haigestumine aga igal aastal. Kliiniline ründetase on epideemiade ajal 10–20% üldpopulatsioonis, ulatudes suletud populatsioonides (koolid, hooldekodud jms) üle 50%. Epideemiade algaasis on tavaliselt enim haigestunud kooliealiste laste hulgas, seejärel nende pereliikmete hulgas. Epideemia kestab tavaliselt 3–6 nädalat, viirus ringleb elanikkonna hulgas aga juba nädalaid enne ja ka pärast epideemiat. Parasvöötmes tekivad epideemiad tavaliselt talvel, troopikas aga aasta ringi (4, 5).

RESERVUAAR

Inimeste hulgas levivate gripiviiruste reservuaariks on inimesed ja praegu on tõeliselt inimesega adapteerunud vaid kolm kombinatsiooni: H1N1, H1N2, H3N2. Linnud ja imetajad, eelkõige sead on inimeste jaoks geneetilise reassortimisega tekkivate uute A-gripiviiruste reservuaariks (5).

LEVIKUTEED

Gripp on piisknakkus. Piisknakkusena levivad gripiviirused kas aerosoolina,

suurte piiskadena või otsese ja kaudse kontakti korral kehasekreetidega. Enam on levinud arvamus, et gripiviirus levib põhiliselt suurte piiskadena, aerosoolina levik on olulisel kohal külmal madala õhuniiskusega aastaajal. Aevastamisel ja köhimisel keskkonda paisatud hingamisteedest pärit sekreeti sisaldavad piisad settivad kiiresti, saastades mitte rohkem kui paari meetri raadiuses. Lisaks aerosoolina ja piisknakkusena levikule on nakatumine võimalik ka viiruseid sisaldava sekreediga kokkupuutel. Viirus püsib kuivadel pindadel nakkusohtlikuna kuni 48 tundi (8).

Gripilevikut mõjutavaid keskkonnategureid on teaduslikult uuritud alates 1960. aastast, mil tõdeti, et viiruspartiklite levik sõltub õhutemperatuurist, suhtelisest niiskusest ja aastaajast. Isegi sporaadiliste haigestumiste korral, kui vaktsiiniga ennetatavate nakkuste puhul on massilise vaktsineerimisega epideemiade tekke võimalus kõrvaldatud, leiab haigestumine aset ikka pigem nakkusele tüüpilisel aastaajal. Nii võib öelda, et gripp, pneumokokk ja rotaviirus on talvised nakkused, leetrid ja RSV kevadised, poliomüeliit ja teised enterokokid suvised ning I tüüpi paragripiviirus sügisene nakkus.

Gripiviirusesse haigestumine on tugevalt sesoonne parasvöötme piirkondades, kuid mitte troopikas. Järelikult on gripiviiruse levikus ja elulemuses oluline osa keskkonnateguritel. Grippi haigestumist mõjutavateks kolmeks olulisemaks teguriks arvatakse olevat järgmised: organismi nakkusetekitajale immuunvastuse tsükliline kõikumine (seotud sesoonse melatoniini või D-vitamiini metabolismi taseme kõikumisega) (9), keskkonnas viiruse püsimist mõjutavad tegurid (temperatuur ja õhuniiskus) ning aastaegade seotud inimese käitumise muutused – külmal aastaajal veedetakse enam aega siseruumides, kus inimestevahelised lähikontaktid on sagedasemad. Näiteks talviste koolivaheaegade ajal on tüüpiline koolilaste hulgas grippi haigestumise vähenemine ca 25%.

Siseruumides on nakkuse saamise risk seletatav järgnevalt. Kõhimine ja aevastamine tekitab hulgaliselt hingamisteedest väljuvaid osakesi, millest enamik on väiksemad kui 5–10 µm. Väljakõhitud või aevastatud osakesed aurustavad kiiresti, vähenedes läbimõõdult ja kätitudes kui aerosool. See fenomen võimaldab läbimõõtu vähendada kuni poole võrra ja selliseid osakesi kutsutakse piisktuumadeks (ingl *droplet nuclei*). Piisktuumad on hügrokoopseid ja niiskes õhus paisuvad nad uuesti endisesse suurusesse. Sellised hügrokoopseid osakesed jõuavad sissehingamisel kergesti alumistesse hingamisteedesse. Seega toimub grippi nakatamine tavaliselt viiruseid sisaldava aerosooli sissehingamisel ja alumised hingamisteed on eelistatavam esmanakatamise koht (8). Talvisel ajal on siseruumides valdavalt ka madal õhuniiskus. Madala suhtelise õhuniiskuse, 20–35% korral levivad gripiviirused kõige paremini, samas kui 80% suhtelise niiskuse korral on levik täielikult blokeeritud (10). Nii haigestusid laborikatses madala õhuniiskusega ruumis pea kõik merisead, 80% suhtelise niiskusega ruumis aga ei haigestunud ükski. Kui temperatuur oli kõrgem kui 20 °C, vähenes nakkuse levik. Seega on gripiviirused seda stabiilsemad, mida madalam on õhu absoluutne niiskus ja temperatuur. Madala suhtelise õhuniiskuse juures toimub kiiresti bioaerosoolide veetustumine, viies piisktuumade tekkeni, kõrge õhuniiskuse korral väljahingatud piisknakkus veestub, suureneb mõõtmistes ja settib kiiresti maha. Kõrge suhtelise õhuniiskuse korral aga väljahingatavas õhus olevad gripiviirused settivad sedavõrd kiiresti, et levik on raskendatud. Suurem haigestumine madalamal temperatuuril on ka seletatav ninalimaskesta kui füüsilise nakkusbarjääri viletsama seisundiga. Jahtumisel suureneb lima viskoossus ninalimaskestalt ning ripsepiteeli puhastav võime väheneb, andes viirustele parema võimaluse rakku tungida ning hakata paljunema (10).

VASTUVÕTLIKKUS

Gripi haigestumise tippaeg kõigub aastast aastasse mitte enam kui viis kuni kümme nädalat. Seejuures sesoonsus on nii polio-,

rotaviiruse kui ka gripinakkusesse haigestumisel seda enam väljendunud, mida kaugemal asutakse ekvaatorist. Võib arvata, et sesoonne keskkonnategurite muutus mõjutab nii nakkusetekitajat kui ka peremeesorganismi immuunvastupanuvõimet infektsioonile. Teame, et imetajatel, ka inimestel, mõjutab organismi füsioloogiat öö ja päeva pikkus, modelleerides melatoniini taset. Teatud aastaajal on inimesed mõnede nakkuste suhtes resistentsed, teisel ajal aga vastupidi – vastuvõtlikumad.

Epidemioloogiate ja pandeemioloogiate ulatus sõltub rahvastiku immuunsuse tasemest, uue viirustüve virulentsusest, antigeensete variatsioonide ulatusest ja varasemate nakatumiste arvust. Nakatamine annab immuunsuse viiruse spetsiifilisele antigeenile variandile, immuunsuse kestus ja ulatus sõltub immuunsust tekitavate viiruste antigeensusest sarnasusest. Pandeemioloogiate korral, mil levib uus alatüüp, on eriti ohustatud lapsed, sest neil kõigil puudub varasem kokkupuude selliste viirustega. Immuunsus on olemas vaid neil, kes on elanud üle varasema sama või antigeenselt struktuurilt sarnase alatüübiga haigestumise.

Gripipandeemioloogiate ajal on haigestunud vähemalt 20% rahvastikust, hooajalise gripi ajal seevastu tavaliselt mitte enam kui 5–10%. Kliiniline ründetase arvestab vaid haigusnähtudega inimesi ega hõlma asümptoomseid nakatunuid, peegeldades sellega viiruse patogeensust.

PATOGEENSUS

Arvatakse, et 1918.–1919. aastatel suri A(H1N1) grippi ja selle tüsistustesse 0,5% toonasest maakera rahvastikust. Ka enne 1918. aastat levinud gripiviirused on olnud erineva patogeensusega, varieerudes kergest haigusnähtudest kuni suure suremusega pandeemiateni (5).

A-gripiviiruste edukas levik imetajate hulgas põhineb nn *hit and run* (löö ja jookse) taktikal: esmalt põhjustab viirus ägeda nakkuse ja levib seejärel edasi järgmisesse peremehesse. Selline viirus paljuneb

kiiresti, levib kergesti elutähtsatesse elunditesse ja põhjustab suuri koekahjustusi. Et sellise viirusega edukalt võidelda, on organismil vaja kiiret ja jõulist immuunvastust.

VIIRUSE SISENEMINE

A-gripiviirus paljuneb ülemiste hingamisteede epiteelirakkudes, monotsüütides, makrofaagides ja teistes leukotsüütides (11). Grippi nakatumine, haiguse kliiniline kulg ja paranemine sõltub organismi sattunud viiruse partiklite hulgast, viiruse paljunemise kiirusest, organismi füsioloogilisest seisundist ja immuunvastusest.

Gripiviirus siseneb hingamisteede limaskestade kaudu, seondudes epiteelirakkude pinnal ekspresseeritud sialhappe molekulidega. Hingamisteid kattev ripsepiteel koos lima tootvate rakkudega on viirusele selliseks mehaaniliseks kaitsebarjääriks, mida paljud viirused ei suuda ületada. Viiruse sisenemist epiteelirakku saavad takistada viirusespetsiifilise IgA antikehad, mis on tekkinud sama antigeeniga eelneva kokkupuute tagajärjel, ning vähemal määral ka mukoproteiinid, mis on võimelised seonduma viiruse hemaglutiniiniga.

Enamik viiruse partikleid seondub epiteeliraku membraaniga juba 2–5 minutit pärast hingamisteedesse sattumist. Virionidel võtab rakku sisenemine aega 15–20 minutit. Niipea kui viiruse esimesed ribonukleoproteiinid jõuavad rakutuuma (ca 30 min pärast nakatumist), hakatakse rakus massiliselt tootma viiruse mRNA-d. Ümberlülitumine viiruse mRNA-de produktsioonilt viiruse genoomide produktsioonile toimub umbes 3 tundi pärast nakatumist. Uued viirused eraldatakse rakuvälisesse keskkonda uusi rakke nakatama keskmiselt 5 tundi pärast organismi esmast nakatumist (12). Seega on gripiviiruse paljunemine organismis väga kiire ja haigussümptomite väljakujunemise kiirus (vahemikus 1–7 päeva) sõltub sellest, kas organismi sattus korraga paar või paar miljonit virioni, sest mida rohkem viiruse partikleid hingamisteedesse saabub, seda rohkem epiteelirakke ühel ajal nakatub,

ning loomulikult ka individuaalsest organismi immuunvastusest.

Organismi viirusevastase kaitse koosneb nii kaasasündinud ehk loomuliku (*innate*) kui ka omandatud (*adaptive*) immuunsuse elementidest. Loomulik immuunsus on aktiivne juba enne patogeeni sisenemist, see vastus on kiire ja efektiivne ning põhineb teatud molekulide või struktuuride äratundmisel, mis esinevad viirustes, kuid puuduvad peremeesorganismis, näiteks kaheaheelaline RNA (dsRNA), 5'-trifosfaadiga üheaheelaline RNA(ssRNA), tsütoplasmaatiline ja metüleeritud DNA (CpG). Antiviraalse loomuliku immuunsuse hulka kuuluvad *toll*-i-laadsed retseptorid (TLR), tsütoplasmaatilised helikaasid RIG-I ja MDA-5, komplement, interferooni süsteem (IFN ja IFN γ poolt aktiveeritavad geenid) ja rakud, mis võivad kas fagotsüteerida või tappa viirusega nakatunud rakke. Enamiku nakkusi elimineerib loomulik immuunsus, ilma et haigus välja kujuneks. Kiirelt paljunevate või väga arvuka sissetungiga patogeenide kõrvaldamiseks aktiveeritakse ka adaptiivne immuunsüsteem.

Adaptiivse immuunsüsteemi rakud (B- ja T-rakud) tunnevad ära kindla patogeeni üksikuid liike. Immuunvastus saab alguse hingamisteedega piirnevates lümfisõlmedes, kuhu viiruse paljunemise koldest migreeruvad antigeeni (gripiviirust) esitlevad rakud, enamasti dendriitrakud (DC). Lümfisõlmes patogeeni ära tundnud rakud aktiveeruvad, paljunevad kлонаalselt ja diferentseeruvad nii efektor- kui ka mälu-rakkudeks. See toimub umbes nelja-viie päeva kestel, selle aja jooksul lümfisõlmed suurenevad, muutuvad valulikuks ning neis toimub antigeeni suhtes parimate B- ja T-rakukloonide valik. Valmis efektorrakud suunduvad vere ja lümfi kaudu lümfisõlmetest tagasi põletikukoldesse, kus tsütotoksilised T- rakud (T γ) tapavad viirusega nakatunud rakke ning B-plasmarakud toodavad viirusevastaseid antikehi. Immuunvastuse (haiguse või vaktsineerimise) järel tekkinud B- ja T-mälurakud migreeruvad luuüdissse

ja püsivad seal indiviidi kogu ülejäänud eluaja. Kokku on organismis sama retseptoriga mälurakke vähe, ja kuigi nad paljunevad kiiresti (nende arv kahekordistub iga kuue tunni järel), võtab see aega umbes kaks päeva, enne kui nende arv on piisav haigustekitaja inaktiveerimiseks. Kuivõrd aga viirus paljuneb samal ajal iga kuue tunni jooksul *ca* 1000 korda, siis juhul kui loomupärane immuunsus nakkuse alguses viiruse paljunemist ei kontrolliks, saaks see organismile fataalseks.

INTERFEROONID, TSÜTOKIINID JA PALAVIK

Viirusega nakatunud rakkude esmane kaitse on organismi sissetungijast alarmeerimine interferooni ja proinflammatoorsete tsütokiinide sünteesiga. Interferoone on kolme liiki: IFN I ($\text{IFN}\alpha$, $\text{IFN}\beta$, $\text{IFN}\epsilon$, $\text{IFN}\kappa$, $\text{IFN}\omega$), IFN II ($\text{IFN}\gamma$) ja IFN III ($\text{IFN}\lambda$; IL-28/29). IFN α toodavad leukotsüüdid, IFN β fibroblastid ja IFN γ T- ja NK-rakud. Interferoonidel on viirustevastane toime: nad muudavad veel nakatumata rakud viiruse suhtes resistentseks ning viirusega juba nakatunud rakkudes indutseeritakse viiruse genoomi ja valkude lagundamine (13). Seega blokeerib interferoon viiruse leviku veel nakatumata rakkudesse ja takistab sellega viiruse reproduktsiooni. Gripiviiruse mittestrukturne valk NS1 pidurdab oluliselt interferooni antiviraalset mõju ning see kiirendab viiruse paljunemist rakus, olles seega üks gripiviiruse leviku edukuse aluseid (14).

Pärast rakumembraani läbimist siseneb viirus endosoomi ja sealt edasi fagolüsoosoomi, kus olenevalt raku tüübist on ekspresseeritud viirust äratundvad retseptorid TLR3 (seondub kaheahelaline RNA (dsRNA)) ja TLR8 (seondub üheaahelaline RNA (ssRNA)). Gripi puhul on TLR8 vähemalt niisama oluline signalisaator kui TLR3. Happelises keskkonnas eemaldatakse viiruse nukleiinhappeid kaitsev valguline kest ning TLR3 ja TLR8 on võimelised sissetungijat ära tundma, tuuma signaalseerima ning algatama proinflammatoor-

sete tsütokiinide sünteesi (15). sRIG-I ja MDA-5 tunnevad tsütoplasmas ära tüüpilisi viiruse replikatsiooniprodukte ning aktiveerivad interferooni ja tsütokiinide tootmist, kuid erinevat rada pidi (16). Kõik see toimub juba esimesel nakkuspäeval.

Kõik tuuma omavad rakud on võimelised tootma IFN I mingilgi määral, kuid viirusnakkuste korral on peamiselt IFN I allikad plasmatsütoidsed dendriitrakud, tootes seda *ca* 1000 korda rohkem kui teised rakud. IFN γ tootjad on peamiselt T-rakud ja NK-rakud ning paljud rakud toodavad IFN III, kaasa arvatud dendriitrakud (DC). Viirusinfektsiooni ägedas faasis on I tüübi IFN ($\text{IFN}\alpha/\beta$) kuni 100 korda tõhusama antiviraalse toimega kui IFN γ (mis on väga oluline krooniliste viirushaiguste puhul). Interferoonide (α/β ja λ) poolt on indutseeritud näiteks Mx valk, millel on otsene antiviraalne toime paljude erinevate viiruste vastu. Mx valk koguneb tsütoplasmasse, seondub viiruse valkudega ja blokeerib replikatsiooni (17).

Lisaks antiviraalsele mõjule aktiveerivad interferoonid ka immuunsüsteemi rakke, näiteks makrofaage ja NK-rakke ning soodustavad antiviraalset (Th1-tüüpi) immuunvastust. Interferoonid indutseerivad koesobivusantigeenide (*major histocompatibility complex*, MHC I ja MHC II) ekspressiooni raku pinnal ja proteosoomide ekspressiooni raku sees. Mõlemad süsteemid aitavad esitleda raku pinnal rakus toodetud viirusevalke. See võimaldab T-rakkudel ära tunda viirusega nakatunud rakke ning vajaduse korral käivitada viirusevastast adaptiivset immuunvastust.

Juba infektsiooni algfaasis indutseerivad interferoonid proinflammatoorsete tsütokiinide interleukiin-1 α ja β (IL-1 α/β , tuumori nekroositeguri α ja β (TNF α/β , IL-6, IL-8 ja MIP-1a tootmist (18). Tsütokiinide esinemine veres on esimene tunnus, et organism on viirusega nakatunud. Proinflammatoorsed tsütokiinid inhibeerivad hüpotalamuse soojatundlikke neuroneid, mille tagajärjel tõuseb termoregulatsiooni algpunkt mõne kraadi võrra ehk teisisõnu

tekib palavik. Kõrgenenud kehatemperatuur kiirendab immunoloogilist vastust, kiirendab fagotsütoosi, soodustab lümfotsüütide prolifereerumist ja antikehade produktsiooni.

Uuringud on näidanud, et juba teisel nakkusjärgsel päeval esinevad inimese nina-neelusekreedis tsütokiinid IL-1a/b, TNFa/b, IL-6, IL-8 IFNa ja IFNg. Kuivõrd eraldi võetuna ei korreleeru mitte ükski nendest tsütokiinidest gripiviiruse tekitatud haiguse raskusega, võib arvata, et tegemist on kas tsütokiinide koosmõjuga või samade signaaliradade kasutamisega. Nende tsütokiinide koosmõju tagajärjel tekib ajus lisaks palavikule ka nn haiguskäitumise sündroom: motoorne ja sotsiaalne passiivsus ning isutus.

RAKULINE JA HUMORAALNE IMMUUNSUS

Naturaalsed tappurakud (*natural killer cells*, NK) on loomupärase immuunsüsteemi osa. Nad on väga tõhusad tapma rakke, mis on kas stressis või ei ekspresseeri oma pinnal piisaval hulgal koesobivusantigeene. Nimelt väheneb paljude viirusnakkuste tagajärjel raku MHC I/II molekulide süntees, samuti võivad ekspresseeruda stressimarkerid. NK-rakkude eelis Tc-rakkude ees on, et nad on võimelised lüüsima viirusega nakatunud rakke kohe nakatumise järel – niipea kui rakkude pinnal on näha markerite muutused (19). Viirusega nakatunud rakkude toodetud interferoon aktiveerib omakorda NK-rakke, suunates neid viirusega nakatunud rakke lüüsima. NK-rakkudest mälurakke ei teki.

Viirusevastane esmane kaitse (interferoonid, NK-rakud, komplement) hoiab infektsiooni seni kontrolli all, kuni paljunevad adaptiivse immuunsuse viirusespetsiifilised B- ja T-rakkude kloonid. Põhimõtteliselt võib viirusevastane esmane kaitse ka väikese ulatusega infektsioonid kõrvaldada täielikult.

Viirusespetsiifilised Tc-rakud, abistajarakud (Th) ja B-rakud on omandatud immuunsuse osad ning lisanduvad esmase nakkuse korral viirusevastasesse võitlusesse

umbes neli või viis päeva pärast nakatumist, kuid nad on väga tõhusad ja nende kloonide moodustumisega organismis kaasneb viirusekontsentratsiooni oluline vähenemine. Nendest rakkudest moodustuvad ka mälurakud, mille kloonid aktiveeruvad kiiremini (umbes kahe päeva jooksul), suutes viiruse paljunemise peatada nii tõhusalt, et haigustunnused ei kujunegi välja (vaktsineerimise mõte selles seisnebki). Nakkus ja vaktsineerimine mõlemad käivitavad nii B- kui T-rakulise immuunvastuse. Eksperimentaalselt nakatatud inimestel on leitud, et kõrge antikeha-tiiter ja Tc-tase korreleeruvad viiruse vähema paljunemisega (20).

TH-RAKUD KUI PEAMISELT TSÜTOKIINIDE TOOTJAD NING NII B-RAKKUDE KUI KA TC-RAKKUDE ABISTAJARAKUD

Th-rakkude toodetud tsütokiinid on olulised B-rakulise immuunvastuse algatajad ja suunavad nii isotüübi vahetust (seda, millise konstantse osaga antikehi B-rakk toodab) kui ka afiinsuse valmimist (antikeha tugevamat seondumist antigeeniga). Th-rakkude tsütokiinid stimuleerivad viirusinfektsiooni kohas põletikulise vastuse ning aktiveerivad makrofaage.

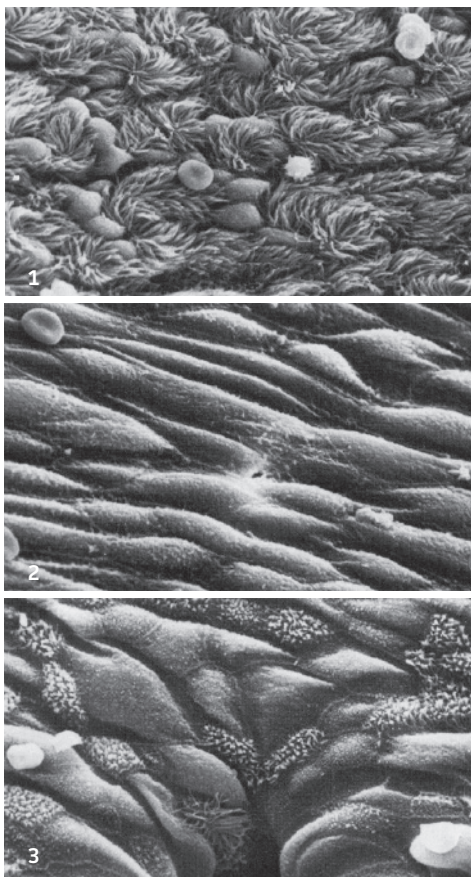
Tc-rakud tapavad viirusega nakatunud rakke vaid sellisel juhul, kui viiruse valk on presenteeritud rakkude pinnal koos MHC I molekuliga. Kui nakkuse tagajärjel peatub MHC I ekspressioon, siis neid nakatunud rakke Tc-rakud lüüsida ei saa, kuna puudub rakkudevahelise sünapsi loomiseks vajalik retseptor. NK-rakud lüüsivad just selliseid rakke, kus MHC I puudub. Seega on nakkuse kõrvaldamiseks vajalikud nii Tc-kui ka NK-rakud.

Neutraliseerivad antikehad on viirusevastases kaitstes väga olulised, kuna nad suudavad tõkestada viiruse sisene-mise raku. Antikehad soodustavad fagotsütoosi ja viiruse lüüsi komplemendi või NK-rakkude vahendusel. Seda loomulikult juhul, kui antikeha on organismis enne viiruse saabumist olemas – see eeldab kas eelnevat vaktsineerimist või sama nakkuse

varasemat põdemist. Esmasel kohtumisel antigeeniga on B-raku kloonide paljunemine aeglasem kui Tc-rakkudel, võttes tõhusa antikehateitri tekkimiseni aega vähemalt kuus päeva. Gripi puhul korreleerub nakkuse tõrjumine paremini tsütotoksiliste rakkude aktiivsuse kui antikeha tiitriga (18).

SEKUNDAARSE INFETSIOONID

Väga sagedasteks gripitüsistuste tekitajateks on bakteriaalsed superinfektsioonid. Gripijärgse hingamisteede bakteriaalse nakkuse tekketegurite kohta on mitmeid oletusi,



Joonis 2. A-gripiviiruse infektsiooni põhjustatud ripsepiteeli rakkude kahjustus hingamisteedes: normaalne kurgu limaskest (1); 3 päeva pärast A-gripi nakatumist on kurgu limaskestal peaaegu kogu ripsepiteel irdunud (2); 7 päeva pärast A-gripi infektsiooni hakkab ripsepiteel taastuma (3). Allikas: Uppsala Ülikooli immunoloogia osakonna professori Lars Pilstömi õppematerjal.

üheks neist on ripsepiteeli rakkude totaalne kahjustus (vt jn 2).

Sellele lisandub tõenäoliselt veel see, et kui gripiviirus, ületades hingamisteede humoraalsed kaitsemehhanismid, siseneb epiteelirakku ja paljuneb seal, siis vabanenud uus viirus siseneb fagotsütoosi või endotsütoosi teel ka immuunsüsteemi efektorrakkudesse. Nii viirusega nakatunud epiteelirakud kui ka immuunsüsteemi rakud (näiteks makrofaagid) tapetakse organismis moodustuvate viirusespetsiifiliste tsütotoksiliste rakkude poolt. Tsütotoksilisusele lisaks ekspresseerivad Tc-, NK-rakud ja mononukleaarsed fagotsüüdid ligandi TRAIL (*tumor necrosis factor* (TNF)-*related apoptosis-inducing ligand*), mis alveolaari epiteelirakkudega ja makrofaagidega seonduks indutseerib apoptoosi (21). Ka gripiviirus ise indutseerib paljudes rakutüüpides apoptoosi, kaasa arvatud makrofaagides, mis just kopsu alveolaarides moodustavad kõige esmase ja praktiliselt ainsa kaitse, kuna seal puudub ripsepiteel. Seega toob immuunsüsteem gripiviiruse paljunemist peatades ohvriks ka omaenese rakud, kahjustab immuunsüsteemi olulisi kaitsebarjääre ja põhjustab suurenenud vastuvõtlikkust sekundaarsetele infektsioonidele.

Ka ilma bakteriaalse infektsioonita võib primaarne viraalne pneumoonia põhjustada eluohtliku kopsukahjustuse. Nimelt on alveolaarides vedeliku ja õhu eraldamiseks vaid kaks väga õhukest rakukihti: alveolaarepiteeli ja kapillaarendoteeli rakud. Kui gripiviirusest hävivad alveolaarepiteeli rakud, lekitab plasma õhuruumi, ning kui tabandunud on suur osa alveolaare, upub patsiendi kops oma plasmasse. Kui viirusega on tabandunud nii alveolaarepiteeli rakud kui ka trahhea basaalmembraan, millest kahjustunud epiteelkude muidu regeneereerub, siis võib see osutuda fataalseks.

Kuna gripinakkuse tagajärjel tekib hingamisteed kaitstva ripsepiteeli oluline kahjustus, millele lisandub veel immuunsüsteemi efektorrakkude kõrvaldamine, on loodud soodsad tingimused sekundaarse

infektsiooni tekkimiseks. Seega on otstarbekas superinfektsiooni vältimiseks vaktsineerida pneumokokknakkuse vastu eriti riskirühma kuulujaid. Lisaks on vanuritel, südame ja hingamisteede krooniliste haiguste põdejatel ning noorematel kui viieaastastel lastel grippi haigestumisel soovitatav kohe alustada ravi antibiootikumidega, selleks et vältida bakteriaalsest superinfektsioonist tingitud tüsistusi (22–24).

NAKKUSETEKITAJA PATOGEENSUSE HINDAMINE HAIGLARAVI VAJAVATE HAIGETE SUHTARVU JÄRGI

Hospitaliseeritute osakaal riigiti on väga erinev. See näitab, et sageli hospitaliseeritakse ka need haiged, kes tegelikult hospitaliseerimist ei vaja. Haiguste Ennetamise ja Tõrje Euroopa Keskuse (ECDC) analüüsi kohaselt oli lõunapoolkeral lõppenud gripihooajal hospitaliseerimise vajadus 9–25 juhtu 100 000 inimese kohta. Lõunapoolkera andmed näitavad, et intensiivravivajaduse riskitegurid on rasedus (kümnekordne võrreldes mitterasedatega), astma või mõni teine krooniline hingamisteede haigus (kolmekordne võrreldes tervetega), suur ülekaal (kuuekordne võrreldes normaallulistega) (25).

LETAALSUS EHK SURMALÕPPEGA GRIPPI HAIGESTUMINE

Teadaolevalt kõige suurema suremusega pandeemia oli aastatel 1833–1837, kui letaalsus ulatus 2%-ni (5). Praegu ECDC tehtud arvutuste põhjal jääb arenenud riikides 2009. a A(H1N1) suremus alla 0,02%, mis on oluliselt väiksem, kui pandeemia alguses prognoositi, erinedes siiski riigiti suuresti. Austraalia, kus äsja lõppes gripihooaeg, jäi gripisuremus samale tasemele, kui see oli 2008. aastal talvel. Uue A(H1N1) gripi eripära ongi see, et riskirühma ei kuulu mitte nagu hooajalise gripi korral vanemaealised krooniliste haigustega isikud, vaid surmalõppelisi haigestumisi on suhteliselt palju – 20–30% – noorte, eelnevalt täie tervise juures olnud isikute hulgas

ning 70–80% rasedate ja krooniliste haigete hulgas (25).

Mehhikos sel kevadel haigestunutest esinesid enamikul kas kerged või mõõdukad haigusnähud ja surmajuhud olid seotud hilise pöördumise ning oseltamiviiriga ravi alustamise hilinemisega (26). Kui 1918. aasta pandeemia ajal olid paljud surmajuhud seotud bakteriaalse nakkusega (5), siis uude pandeemilisse grippi haigestunutel polnud haiguse raskus seotud bakteriaalse nakkusega. Enamikul patsientidest oli kopsukahjustus primaarselt gripiviirusest. Letaalse lõppega oli 58% mehaanilist ventilatsiooni vajanud juhtudest, samas ei ole aga teada, kas patsientidel esines vireemia, nagu seda on kirjeldatud seoses väga agressiivse A(H5N1) gripiviiruse nakkusjuhtudega.

KOKKUVÕTTEKS

Gripiviirusnakkusele osutatakse suurendatud tähelepanu epideemiade tekke kiiruse, haigestunute suure arvu ja tüsistuste tõsiduse tõttu. Pandeemiad tekivad siis, kui levima hakkab sedavõrd uus viiruse alatüüp, kus enamikul või suurel osal rahvastikust puudub immuunsus, samuti peab seda tekitav viirus olema piisavalt virulentne ning patogeenne ja võimeline kergesti inimeselt inimesele levima. Täiesti uute alatüüpide teke, mis viib pandeemilise levikuni, on omane vaid A-gripiviirusele ja seda ettearvamatu ajaperioodide tagant. Suhteliselt tagasihoidlikud antigeensed muutused leiavad A- ja B-gripiviirustes aset igal aastal, tekitades sellega igal aastal uue hooajalise gripivaktsiini tegemise vajaduse.

TÄNUAVALDUS

Täname professor Andres Meritsat kriitiliste märkuste ja kasulike kommentaaride eest, samuti Linda Tuubelit ja Jaanus Suurvälja teksti terminoloogilise redigeerimise eest.

sirje.boudinot@gmail.com

1. Update: infections with a swine-origin influenza A(H1N1) virus – United States and other countries, April 28, 2009. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58:431–3.
2. Influenza A (H1N1) – Update 14. Geneva: World Health Organization, 2009. 20.07.2009 http://www.who.int/csr/don/2009_05_04a/en/index.html.
3. Noda T, Sagara H, Yen A, et al. Architecture of ribonucleoprotein complexes in influenza A virus particles. Nature 2006;439:490–2.
4. Neumann G, Noda T, Kawaoka Y. Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus. Nature 2009;459:931–9.
5. Zimmer SM, Burke DS. Historical perspective – emergence of influenza A(H1N1) viruses. N Engl J Med 2009;361(3):279–85.
6. Garten RJ, Davis CT, Russell CA, et al. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. www.scienceexpress.org / 22 May 2009 / Page 1/ 10.1126/science.1176225.
7. Bartlett JG. 2009 H1N1 influenza – just the facts: what's new and what to expect (clinical features and epidemiology). www.medscape.com/viewarticle/709540. 10.10.2009.
8. Tellier R. Review of aerosol transmission of influenza A virus. Emerg Infect Dis 2006;11:1657–62.
9. Dowell SF. Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. Emerg Infect Dis 2001;7:369–74.
10. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, et al. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. PLoS Pathogens 2007;10:1470–6.
11. Cassidy LF, Lyles DS, Abramson JS. Synthesis of viral proteins in polymorphonuclear leukocytes infected with influenza A virus. J Clin Microbiol 1988;26:1267–70.
12. Flint SJ, Enquist LW, Racaniello VR, et al. Principles of virology. Molecular biology, pathogenesis, and control of animal viruses. 2nd ed. Washington, DC, USA: ASM Press; 2004.
13. Staeheli P, Grob R, Meier E, et al. Influenza virus-susceptible mice carry Mx genes with a large deletion or a nonsense mutation. Mol Cell Biol 1988;8:4518–23.
14. Floyd-Smith G, Slattery E, Lengyel P. Interferon action: RNA cleavage pattern of a 2'-5' oligoadenylate-dependent endonuclease. Science 1981;212:1030–2.
15. Guillot L, Le Goffic R, Bloch S, et al. Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and influenza A virus. J Biol Chem 2005;280:5571–80.
16. M, T. Function of RIG-I like receptors in antiviral innate immunity. JBC 2007;3:29.
17. Ronni TS, Sareneva T, Pirhonen J, et al. Activation of IFN- α , IFN- γ , MxA, and IFN regulatory factor 1 genes in influenza. A virus-infected human peripheral blood mononuclear cells. J Immunol 1994;154:2764–74.
18. Tamura S, Kurata T. Defense mechanisms against influenza virus infection in the respiratory tract mucosa. Jpn J Infect Dis 2004;57(6):236–47.
19. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, et al. Immunology. 6th ed. New York: W. H. Freeman & Co; 2007.
20. Xing Z, Cardona CJ. Preexisting immunity to pandemic (H1N1) 2009. Emerg Infect Dis 2009 Nov. <http://www.cdc.gov/EID/content/15/11/1847.htm> DOI:10.3201/eid1511.090685.
21. Falschlehner C, Emmerich CH, Gerlach B, et al. TRAIL signalling: decisions between life and death. Int J Biochem Cell Biol 2007;39:1462.
22. Coleman JR. The PB1-F2 protein of Influenza A virus: increasing pathogenicity by disrupting alveolar macrophages. Virology J 2007;4:9–14.
23. Chowell G, Bertozzi SM, Colchero MA, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 influenza. N Engl J Med 2009;361(7):674–728.
24. Xie O, Bai H, Liu L, et al. Apoptosis of lymphocytes and monocytes infected with influenza virus might be the mechanism of combating virus and causing secondary infection by influenza. 2009;21(11):1251–62.
25. Pandemic H1N1 2009 Risk Assessment Update – 6 November 2009. European Centre for Disease Prevention and Control. Stockholm, November 2009.
26. Perez-Padilla R, Rosa-Zamboni D, Leon SP, et al. Pneumonia and respiratory failure from swine-origin influenza A (H1N1) in Mexico. N Engl J Med 2009;17(361):680–9.

SUMMARY

Epidemiology of influenza virus and human immunity response

In April 2009, the Mexican Secretariat of Health reported an outbreak of respiratory disease. In affected patients, a novel swine-origin influenza A(H1N1) virus (S-OIV) with molecular features of North American and Eurasian swine, avian, and human influenza viruses was found. On June 11, 2009, The World Health Organization declared that an influenza pandemic was under way.

Influenza is an acute respiratory illness caused by an influenza virus, usually of type A or B. Influenza may be clinically indistinguishable from diseases caused by other respiratory viruses. Influenza derives its importance from the rapidity with which epidemics evolve. Influenza type A viruses cause annual epidemics, and occasional

pandemics that have claimed the lives of millions. The emergence of influenza A (H1N1) 92 years ago in 1918 led to a disastrous pandemic.

The virus is efficiently transmitted between individuals through droplets of aerosols generated by coughs and sneezes. Aerosol spread of influenza virus is dependent upon both ambient relative humidity and temperature, both cold and dry conditions favouring transmission. S-OIV infection can cause severe illness, the acute respiratory distress syndrome, and death in previously healthy persons who are young to middle-aged, which is untypical for seasonal influenza infection. Our review focuses on the epidemiology of influenza and the human immunity response to the virus.